

10/554254

Express Mail Label No.

Dated: _____

JC20 Rec'd PCT/PTO 24 OCT 2005

Docket No.: 09859/0203521-US0 (PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Takao Nakajima et al.

Application No.: Not Yet Known

Confirmation No.: Not Yet Known

Filed: Concurrently Herewith

Art Unit: Not Yet Known

For: FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES

Examiner: Not Yet Assigned

AFFIRMATION OF PRIORITY CLAIM

Mail Stop PCT
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

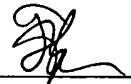
Applicants hereby claim priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Japan	2003-121287	April 25, 2003

A certified copy of the aforesaid Japanese Patent Application was received by the International Bureau on July 1, 2004 during the pendency of International Application No. PCT/JP2004/005890. A copy of Form PCT/IB/304 is enclosed.

Dated: October 24, 2005

Respectfully submitted,

By  ^{Kevin Harrison}
(53,970)
Chris T. Mizumoto

Registration No.: 42,899
DARBY & DARBY P.C.
New York, New York 10150-5257
(212) 527-7700/(212) 753-6237 (Fax)
Attorneys/Agents For Applicants

PCT/JP2004/005890

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

23. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 2 5 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 2 1 2 8 7
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 2 1 2 8 7]

出 願 人
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社

REC'D 01 JUL 2004

WIPO

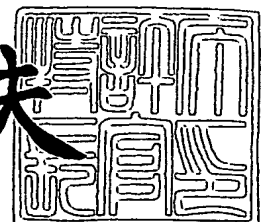
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 6 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 4 7 2 6 8

【書類名】 特許願

【整理番号】 H15-0824T3

【提出日】 平成15年 4月25日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D487/00

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 中島 高雄

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 上野 公久

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 野本 裕二

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 松本 雄一

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社
医薬総合研究所内

【氏名】 矢野 浩史

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社
本社内

【氏名】 中西 聡

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 高崎 浩太郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 日下 英昭

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

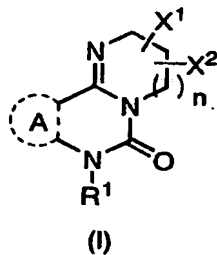
【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合ピリミジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



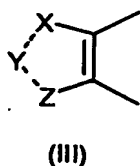
〔式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 n は0～3の整数を表し、 X^1 および X^2 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、式 (II)

【化 2】



は、式 (III)

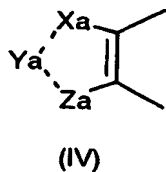
【化 3】



〔式中、 $X \cdots Y \cdots Z$ は、 $R^2C=CR^3-NR^4$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の

アラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)、 $R^2C=N-NR^4$ (式中、 R^2 および R^4 はそれぞれ前記と同義である)、 $R^4N-CR^3=CR^2$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) または $R^4N-N=CR^2$ (式中、 R^2 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) で表される] または式 (IV)

【化 4】



[式中、 $Xa \cdots Ya \cdots Za$ は、 $R^2C-NR^3-CR^4$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である)、 R^2C-NR^3-N (式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記と同義である) または $N-NR^3-CR^4$ (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) を表す] を表す} で表される縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】 R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項 1 記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】 R^3 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項 1 または 2 記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】 X^1 が置換もしくは非置換のアラルキルであり、 X^2 が水素原子である請求項 1～3 のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】 請求項 1～4 のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 6】 請求項 1～4 のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の治療剤。

【請求項 7】 請求項 1～4 のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病合併症の予防およ

び／または治療剤。

【請求項 8】 請求項 1～4 のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖降下剤。

【請求項 9】 請求項 1～4 のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するインスリン分泌促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、インスリン分泌促進作用を有する縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

糖尿病は、インスリンの分泌不足またはその標的細胞側の感受性低下などに基づく糖代謝を中心とした代謝異常に起因し、高血糖をきたすことが大きな特徴である。高血糖が長期間持続すると、血管障害を主要因として、網膜症、腎症、神経障害など、種々の臓器や神経に深刻な合併症が生じる。従って、糖尿病の治療では血糖値をコントロールして正常値に維持することが極めて重要であり、そのための手段が古くから研究されている。

【0003】

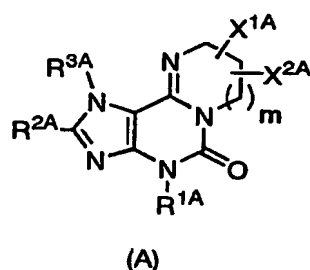
糖尿病のうち、発症が緩徐で生命維持に必ずしもインスリン治療を必要としない病型（インスリン非依存性糖尿病：NIDDM）では、運動療法と薬物の組み合わせにより血糖値をコントロールすることができる。薬物としては、経口血糖低下剤の一種であるインスリン分泌促進剤が臨床で広く用いられている。しかしながら、現在利用可能なインスリン分泌促進剤は、いずれも血糖値に非依存的にインスリン分泌を促進するため、用量を誤ると重篤な低血糖を引き起こしたり、あるいは十分に血糖をコントロールできないという問題があり、必ずしも満足できるものではない。血糖値に応じてインスリン分泌を促進できる血糖低下剤が提供できれば、過量による低血糖の危険性を回避でき、糖尿病患者の血糖管理に極めて有用であることが期待される。

【0004】

一方、縮合ピリミジン誘導体としては、以下の式(A)で表される化合物が利尿作用、弱い抗喘息作用、抗痴呆作用、気管支拡張作用、抗アレルギー作用または抗潰瘍作用を有することが知られており（特許文献1、2および非特許文献1、2参照）、また、インスリン分泌作用を有することが知られている（特許文献3、4参照）。

【0005】

【化5】



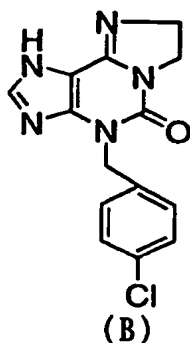
【0006】

（式中、R^{1A}は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R^{2A}は水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R^{3A}は水素原子、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、X^{1A}およびX^{2A}は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、mは0～3の整数を表す）

また、以下の化合物（B）が弱い気管支拡張作用を有することが知られている（非特許文献3参照）。

【0007】

【化6】

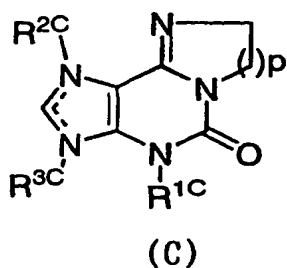


【0008】

また、以下の化合物 (C) がIV型ホスホジエステラーゼ阻害作用（気管支拡張作用）を示すことが知られている（非特許文献4 および特許文献5 参照）。

【0009】

【化7】



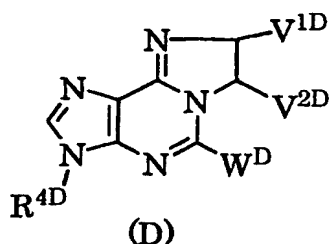
【0010】

（式中、 R^1C 、 R^2C および R^3C は同一または異なって水素原子あるいは低級アルキルオキシまたはアシルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキルを表し、 p は1～4の整数を表す）

また、以下の化合物 (D) がアデノシン拮抗作用を有することが知られている（特許文献6 参照）。

【0011】

【化 8】



【0012】

(式中、 R^{4D} は水素原子、フェニルまたは β -D-リボフラノシルを表し、 W^D は水素原子、炭素数1~4のアルキルまたは炭素数1~4のアルコキシを表し、 V^{1D} はアラルキルを表し、 V^{2D} は水素原子またはフェニルを表し、 V^{2D} がフェニルのとき、 V^{1D} は炭素数1~6のアルキルを表してもよい)

【0013】

【特許文献1】

特開平3-204880号公報

【0014】

【特許文献2】

国際公開第98/15555号パンフレット

【0015】

【特許文献3】

国際公開第00/01388号パンフレット

【0016】

【特許文献4】

国際公開第01/47931号パンフレット

【0017】

【特許文献5】

特開平10-158267号

【0018】

【特許文献6】

欧州特許出願公開第390111号明細書

【0019】

【非特許文献1】

「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」、1992年、第35巻、p.3578

【0020】

【非特許文献2】

「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」、1993年、第36巻、p.2508

【0021】

【非特許文献3】

「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」、1980年、第23巻、p.1188

【0022】

【非特許文献4】

「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」、1997年、第40巻、p.3248

【0023】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、インスリン分泌促進作用を有する縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

【0024】

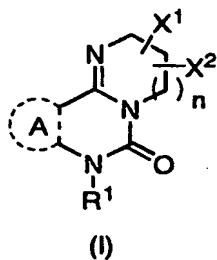
【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(9)に関する。

(1) 式 (I)

【0025】

【化 9】



【0026】

式中、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 n は0～3の整数を表し、 X^1 および X^2 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、式 (II)

【0027】

【化10】

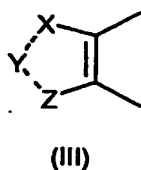


【0028】

は、式 (III)

【0029】

【化11】

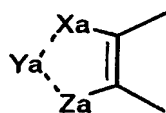


【0030】

[式中、 $X \cdots Y \cdots Z$ は、 $R^2C=CR^3-NR^4$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)、 $R^2C=N-NR^4$ (式中、 R^2 および R^4 はそれぞれ前記と同義である)、 $R^4N-CR^3=CR^2$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) または $R^4N-N=CR^2$ (式中、 R^2 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) で表される] または式 (IV)

【0031】

【化12】



(IV)

【0032】

[式中、 $Xa \cdots Ya \cdots Za$ は、 $R^2C-NR^3-CR^4$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である)、 R^2C-NR^3-N (式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記と同義である) または $N-NR^3-CR^4$ (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義である) を表す] を表す} で表される縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(2) R^1 が置換もしくは非置換の低級アルキルである (1) 記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(3) R^3 が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の低級アルキルである (1) または (2) 記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(4) X^1 が置換もしくは非置換のアラルキルであり、 X^2 が水素原子である (1) ~ (3) のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(5) (1) ~ (4) のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理

学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(6) (1) ~ (4) のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の治療剤。

(7) (1) ~ (4) のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病合併症の予防および／または治療剤。

(8) (1) ~ (4) のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖降下剤。

(9) (1) ~ (4) のいずれかに記載の縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するインスリン分泌促進剤。

【0033】

これらの医薬は、好ましくは、式 (I) で表される縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩と 1 または 2 種以上の製剤用添加物とを含有する医薬組成物の形態で提供される。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) ということもある。他の式番号の化合物についても同様である。

【0034】

【発明の実施の形態】

式 (I) の各基の定義において、低級アルキルとしては、例えば、炭素数1~10の直鎖状もしくは分枝状のアルキルまたは炭素数3~12の環状のアルキル、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルアダマンチル、アダマンチルなどが挙げられる。アラルキルのアルキレン部分としては、前記の直鎖または分岐状のアルキルから水素原子を一つ除いたものなどが挙げられる。

【0035】

アリールおよびアラルキルのアリール部分としては、例えば炭素数6~14の単

環性芳香環基または二環～五環系の縮合芳香環基、好ましくは炭素数6～8の単環性芳香環基または3～8員環が縮合した二環～五環系の縮合芳香環基があげられ、縮合芳香環基は飽和炭素環を含んでいてもよく、具体的にはフェニル、ナフチル、ペントレニル、インデニル、アントリル、フェナントリル、インダニル、インダセニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプチルなどがあげられる。

【0036】

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プリニルなどが挙げられる。

【0037】

置換アリール、置換芳香族複素環基および置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、カルボキシ、モノもしくはジ低級アルキル置換カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノもしくはジ低級アルキル置換アミノ、シアノなどが挙げられる。ここで、低級アルケニルとしては、例えば、直鎖状または

分枝状の炭素数2~6のアルケニル、具体的には、ビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。低級アルキニルとしては、例えば、直鎖状または分枝状の炭素数2~6のアルキニル、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられる。低級アルケニルおよび低級アルキニルにおける不飽和結合の個数は特に限定されないが、好ましくは1個である。低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイル、モノもしくはジ低級アルキル置換カルバモイルおよびモノもしくはジ低級アルキル置換アミノの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。アラルキルおよびアラルキルオキシのアルキレン部分は、前記アルキレンと同義である。アラルキル、アラルキルオキシ、アリール、アリールオキシおよびアロイルのアリール部分は前記アリールと同義である。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。置換低級アルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換アラルキル、置換アリール、置換低級アルコキシ、置換アラルキルオキシ、置換アリールオキシ、置換アロイル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルチオ、置換低級アルキルスルホニルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1~3のヒドロキシ、前記と同義のハロゲン、カルボキシ、スルホ、ホスホ、これらの酸性基から誘導されるエステル（低級アルキルエステル、アラルキルエステル、アリールエステルなど；これらエステルの低級アルキル部分、アラルキル部分およびアリール部分はそれぞれ前記低級アルキル、アラルキルおよびアリールと同義である）などが挙げられる。ジ低級アルキル置換カルバモイルおよびジ低級アルキル置換アミノにおいて、それぞれカルバモイルおよびアミノに結合する2個の低級アルキルは同一または異なってもよい。

【0038】

置換低級アルキルの置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^5R^6$ （式中、

R⁵およびR⁶は同一または異なって水素原子、低級アルキル、アリールまたはアラ
ルキルを表すか、R⁵とR⁶が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する
)などが挙げられる。複素環基としては、芳香族複素環基および脂環式複素環基
が挙げられ、芳香族複素環基は前記と同義であり、脂環式複素環基としては、例
えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含
む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環
性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含
む縮環性脂環式複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、2,5-ジオキ
ソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジ
ニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラ
ニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロキノリル
、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリニル、オクタヒドロキノ
リル、ジヒドロインドリル、1,3-ジオキソイソインドリニルなどが挙げられる。
隣接する窒素原子と一緒になって形成される複素環基としては、例えば、ピロリ
ジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピ
ペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロキ
ノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、ベンゾイミダゾリ
ル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、ジヒドロインドリ
ル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリルなどが
挙げられる。低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホ
ニルオキシおよび低級アルキルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義
である。アリールおよびアラルキルのアリール部分は前記アリールと同義である
。アラルキルのアルキレン部分は前記アルキレンと同義である。ハロゲン、前
記と同義である。置換複素環基における置換基は、前記置換芳香族複素環基にお
ける置換基と同義である。

【0039】

なお、式 (I) において、X¹またはX²の置換位置は特に限定されることはなく
、それぞれ環上の任意の位置に置換可能である。また、X¹またはX²が水素原子以
外の置換基である場合、それらが結合する炭素原子の立体配置はSまたはRのいず

れでもよい。 n は0~1であることが好ましく、特に $n=0$ が好ましい。

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩には、無機酸塩、有機酸塩などの酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アンモニウム塩などの塩基付加塩、アミノ酸付加塩などが包含される。薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。薬理学的に許容される金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩などを挙げることができ、薬理学的に許容される有機アンモニウム塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジンなどの有機アミン付加塩を挙げることができる。薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニンなどの付加塩を挙げることができる。

【0040】

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、水和物または溶媒和物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は薬理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトンなどを用いることができる。化合物 (I) は1または2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、純粋な形態の光学異性体もしくはジアステレオ異性体、これら異性体の任意の混合物、またはラセミ体など、いずれも本発明に包含される。また、化合物 (I) が二重結合を含む場合には、その配置はZまたはEのいずれであってもよく、化合物 (I) に互変異性体が存在する場合には、いずれの互変異性体であってもよく、すべての可能な異性体およびそれらの混合物が本発明に包含される。

【0041】

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

化合物 (I) の製造は、公知の方法に準じて行うことができる [特開平3-204880号公報、国際公開第98/15555号パンフレット、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1992年、第35巻、p. 3578、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1993年、第36巻、p. 250]

8、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)、1993年、第30巻、p.241など]。

【0042】

前記の文献に開示された方法もしくは本明細書に具体的に示された製造法に従って、または試薬および反応原料を適宜変更し、必要に応じてそれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、当業者は化合物 (I) をいずれも製造できる。

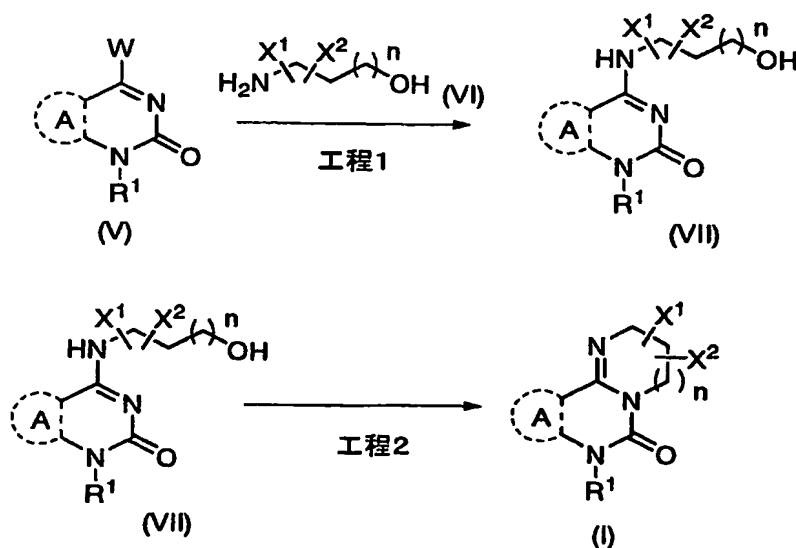
なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護などの手段 [例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1981年) など参照] を用いることにより容易に製造を実施することができる。

製造法 1

化合物 (I) は次の反応工程に従い製造することができる。

【0043】

【化13】



【0044】

(式中、 R^1 、

【0045】

【化14】



(II)

【0046】

、 X^1 、 X^2 および n はそれぞれ前記と同義であり、 W は脱離基を表す)

脱離基としては、ハロゲン、メチルチオ、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどが挙げられ、ハロゲンは前記と同義である。

工程 1

化合物 (VII) は、化合物 (V) と 1～10当量、好ましくは 2～5当量の化合物 (VI) とを、無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要があれば、1～10当量、好ましくは 1～3当量の塩基の存在下で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類、ピリジン、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、 N,N' -ジメチルイミダゾリジン-2-オン、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。反応は、通常、50～180℃の間の温度で行われ、5分間～24時間で終了する。

【0047】

原料化合物 (V) は、公知の方法またはそれに準じた方法により得ることができる [ヨーロッパ特許公報 EP736569号、ケミストリー・ファーマスーティカル・プリテン (Chem. Pharm. Bull.)、1980年、第28巻、1636頁、ケミストリー・フ

ァーマスーティカル・ブリテン (Chem. Pharm. Bull.)、1972年、第20巻、399頁、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキンI (J. Chem. Soc. Parkin I)、1982年、277頁など]。

【 0 0 4 8 】

原料化合物 (VI) は、公知の方法またはそれに準じた方法により得ることができる (国際公開第00/01388号パンフレット、国際公開第01/47931号パンフレットなど)。

工程 2

化合物 (I) は化合物 (VII) に、無溶媒でまたは適当な溶媒中、1当量～大過剰、好ましくは大過剰の塩化チオニル、オキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を作用させるか、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸などの無機酸を作用させるか、または1～10当量、好ましくは1～5当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、もしくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基存在下、1～5当量、好ましくは1～2当量のベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリドなどのスルホニル化剤を作用させて得ることができる。溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は、通常、-10～150℃の間の温度で、好ましくは50～70℃の間の温度で行われ、5分間～24時間で終了する。

【 0 0 4 9 】

これらの製造方法において得られる中間体化合物および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製方法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの手段により単離・精製することができる。また、中間体化合物は、特に精製することなく次の反応に付すことも可能である。化合物 (I) の塩を製造する場合には、遊離形態の化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁させた後、適宜の酸または塩基を加えて塩を形成させ、必要に応じて

分離・精製すればよい。塩の形態で得られた目的物質を遊離形態に変換した後、
所望の塩に変換することも可能である。

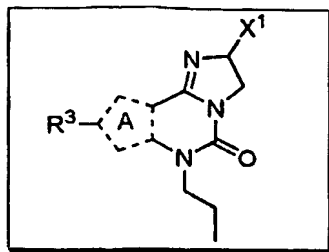
【 0 0 5 0 】

上記の製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。

【 0 0 5 1 】

【表 1】

第1表



化合物番号	R ³	(A)	X ¹
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

【0052】

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、培養 β 細胞においてインスリン分泌促進作用を示すことから、糖尿病の治療のための医薬の有効成分として有用である。また、糖尿病の各種合併症、例えば、網膜症、腎症、または神経症などの予防および／または治療のための医薬の有効成分として有用である。これらの医薬の有効成分としては、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物およびそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる1種または2種以上の物質を用いることができる。上記物質は単独で投与することも可能であるが、通常は、有効成分である上記の物質と1種または2種以上の製剤用添加物とを含む医薬用組成物の形態で提供されることが望ましい。これらの医薬は、ヒトおよびそれ以外の哺乳類動物に投与することができる。

【0053】

医薬用組成物の形態は特に限定されず、経口投与または非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0054】

経口投与に適当な液体製剤、例えば、シロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、錠剤、散剤、顆粒剤などの固体制剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、でんぷん、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

【0055】

非経口投与に適当な注射用製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解または懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種または2種以上の補助成分を添加することもできる。

【0056】

化合物 (I) の投与量および投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜増減することが望ましいが、一般的には、成人1日当たり1~1,000mg/kgを3~4回に分けて投与することが好ましい。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、医薬の有効成分として有用であるが、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩の用途はこの特定の用途に限定されることはない。

【0057】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

実施例 1: (R)-2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-8-フェニル-6-プロピル-7H-イミダゾ[1,2-c]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-5(6H)-オン (化合物 1)

参考例 1 で得られた化合物 A (1.00 g, 3.34 mmol) と (R)-フェニルアラニノール (1.01 g, 6.69 mmol) をクロロホルム (1 mL) に懸濁し、90°C で 15 分間、150°C で 3 時間攪拌した。室温まで空冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1-25/2) で精製し、(R)-4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-6-フェニル-1-プロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (化合物 1a) (1.10 g, 82%) を得た。

【0058】

化合物 1a (1.10 g, 2.74 mmol) を塩化チオニル (10 mL) に溶解し、60° Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルム (50 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) で精製して、(R)-2-ベンジル-9-クロロ-2,3-ジヒドロ-8-フェニル-6-プロピル-7H-イミダゾ[1,2-c]ピロロ[3,2-e]ピリミジン-5(6H)-オン (化合物 1b) (360 mg, 32%) を得た。

【0059】

化合物 1b (350 mg, 0.840 mmol) をエタノール (200 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (50%含水、1.0 g) を添加して水素気流下、室温で1晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/3) で精製して、標記化合物 (27.0 mg, 8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.47 (2H, dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz), 7.38-7.22 (6H, m), 6.91 (1H, s), 4.74 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 11.0, 10.2$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 11.0, 6.3$ Hz), 3.05 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.74-1.50 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

FABMS m/z : 385 ($M + H$) $^+$.

実施例 2 : (R)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-フェニル-4-プロピル-1H-イミダゾ[1,2-c]ピロロ[2,3-e]ピリミジン-5(4H)-オン (化合物 2)

参考例 2 で得られた化合物 D (1.11 g, 3.71 mmol) と (R)-フェニルアラニノール (1.21 g, 8.00 mmol) をクロロホルム (1 mL) とメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、90° Cで10分間、150° Cで1.5時間攪拌した。室温まで空冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1-25/2) で精製し、(R)-4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-6-フェニル-1-プロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン (化合物 2a) (647 m

g, 43%) を得た。

【0060】

化合物 2 a (510 mg, 1.27 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、ピリジン (0.246 mL, 3.00 mmol) とメタンサルホニルクロリド (0.234 mL, 3.00 mmol) を添加して室温で4時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム～クロロホルム/メタノール=50/1) で精製して、標記化合物 (270 mg, 55%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.57-7.43 (3H, m), 7.40-7.23 (5H, m), 6.95 (1H, s), 4.71 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 10.6, 10.6 Hz), 3.84 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.87-3.70 (1H, m), 3.11-2.95 (2H, m), 1.73-1.62 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

FABMS m/z: 385 (M + H)⁺.

実施例 3: (R)-2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-8-フェニル-6-プロピル-8H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-5(6H)-オン (化合物 3)

参考例 3 で得られた化合物 H (500 mg, 1.73 mmol) を 2-プロピルアルコール (20 mL) に溶解し、(R)-フェニルアラニノール (1.51 g, 10.0 mmol) を添加して 1 晩加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1-25/1) で精製し、(R)-4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-2-フェニル-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン (化合物 3 a) (665 mg, 95%) を得た。

【0061】

化合物 3 a (660 mg, 1.63 mmol) を塩化チオニル (20 mL) に溶解し、60° C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルム (100 mL×2) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム～クロロホルム/メタノール=100/1) で精製して、標記化合物 (224mg, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.51-7.45 (2H, m), 7.37-7.20 (6H, m), 4.58 (1H, m), 3.97 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.89 (1H, dd, $J = 11.0, 9.9$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 11.0, 7.3$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 13.7, 5.3$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 13.7, 8.9$ Hz), 1.85-1.77 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

EIMS m/z : 383 (M) $^+$.

実施例 4 : 2-(4-フルオロベンジル)-2,3-ジヒドロ-8-フェニル-6-プロピル-8H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-5(6H)-オン (化合物 4)

参考例 4 で得られた化合物 L (150 mg, 0.500 mmol) と (4-フルオロフェニル)アラニノール (169 mg, 1.00 mmol) をクロロホルム (2 mL) に溶解し、90°C で 10 分間、150°C で 1.5 時間攪拌した。室温まで空冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1-20/1) で精製して 4-[1-ヒドロキシ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イルアミノ]-2-フェニル-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン (化合物 4 a) (163 mg, 77%) を得た。

【0062】

化合物 4 a (163 mg, 0.387 mmol) を塩化チオニル (5 mL) に溶解し、30 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) と酢酸エチル (5 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌後、クロロホルム (30 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1-50/1) で精製して、標記化合物 (20.0 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (2H, dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.23 (2H, dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz), 6.99 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 4.55 (1H, s), 4.00-3.87 (3H, m), 3.68 (1H, dd, $J = 10.8, 7.0$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 13.8, 5.7$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 13.8, 8.1$ Hz), 1.85-1.77 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$

Hz).

EIMS m/z : 402 (M)⁺.

実施例 5 : 2-(4-クロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-8-フェニル-6-プロピル-8H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-5(6H)-オン (化合物 5)

実施例 4 と同様の方法により、参考例 4 で得られた化合物 L (150 mg, 0.500 mmol) と (4-クロロフェニル) アラニノール (150 mg, 0.500 mmol) から標記化合物 (97.0 mg, 46%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, dd, J = 7.8, 7.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.54 (1H, m), 4.00-3.88 (3H, m), 3.64 (1H, dd, J = 13.5, 5.9 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 13.5, 5.9 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 13.5, 8.1 Hz), 1.85-1.77 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

EIMS m/z : 419 (³⁷ClM)⁺, 417 (³⁵ClM)⁺.

実施例 6 : 2,3-ジヒドロ-8-フェニル-6-プロピル-2-(4-ピコリル)-8H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-5(6H)-オン (化合物 6)

実施例 4 と同様の方法により、参考例 4 で得られた化合物 L (300 mg, 1.00 mmol) と国際公開 WO 01/47931 に記載の方法で得られる 2-アミノ-3-(4-ピリジル)-1-プロパノール (182 mg, 1.20 mmol) から標記化合物 (174 mg, 46%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.33 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 8.2, 7.4 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.60 (1H, m), 4.02-3.94 (3H, m), 3.64 (1H, dd, J = 11.2, 7.4 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 13.6, 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 13.6, 7.6 Hz), 1.86-1.77 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

実施例 7 : (R)-2-ベンジル-8-シクロペンチル-2,3-ジヒドロ-6-プロピル-8H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-5(6H)-オン 塩酸塩 (化合物 7)

実施例 4 と同様の方法により、参考例 5 で得られた化合物 M (292 mg, 1.00 mmol)

ol) と (R)-フェニルアラニノール (227 mg, 1.50 mmol) から標記化合物のフリー体 (化合物 7 a) (320 mg, 91%) を得た。

【 0 0 6 3 】

化合物 7 a (320 mg, 0.850 mmol) を酢酸エチル (4 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素/酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して標記化合物 (288 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (1H, s), 7.40–7.20 (5H, m), 4.95 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 11.1, 10.5$ Hz), 3.95–3.75 (3H, m), 3.35 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.20–2.05 (2H, m), 1.95–1.75 (4H, m), 1.75–1.55 (4H, m), 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

ESIMS m/z : 378 ($M + H$) $^+$.

実施例 8 : (R)-8-シクロペンチル-2,3-ジヒドロ-6-プロピル-2-(4-ピコリル)-8H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[4,3-e]ピリミジン-5(6H)-オン (化合物 8)

実施例 4 と同様の方法により、参考例 5 で得られた化合物 M (292 mg, 1.00 mmol) と国際公開 WO 01/47931 に記載の方法で得られる (R)-2-アミノ-3-(4-ピリジル)-1-プロパノール (182 mg, 1.20 mmol) から標記化合物 (148 mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.64–4.48 (2H, m), 3.96–3.85 (3H, m), 3.59 (1H, dd, $J = 10.8, 7.0$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 13.5, 5.7$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 13.5, 7.6$ Hz), 2.25–2.05 (2H, m), 2.05–1.90 (2H, m), 1.90–1.75 (2H, m), 1.75–1.60 (4H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

ESIMS m/z : 379 ($M + H$) $^+$.

実施例 9 : (R)-8-ベンジル-7,8-ジヒドロ-2-フェニル-4-プロピル-2H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[3,4-e]ピリミジン-5(4H)-オン (化合物 9)

実施例 4 と同様の方法により、参考例 6 で得られた化合物 T (90.0 mg, 0.300 mmol) と (R)-フェニルアラニノール (227 mg, 1.50 mmol) から標記化合物 (27.

0 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.48 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.31-7.18 (5H, m), 4.67 (1H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 11.0, 10.2$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 13.9, 5.0$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 13.9, 9.2$ Hz), 1.79-1.68 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

FABMS m/z : 386 ($M + H$) $^+$.

実施例 10 : (R)-8-ベンジル-2-シクロペンチル-7,8-ジヒドロ-4-プロピル-2H-イミダゾ[1,2-c]ピラゾロ[3,4-e]ピリミジン-5(4H)-オン 塩酸塩 (化合物 10)

実施例 4 と同様の方法により、参考例 7 で得られた化合物 X (216 mg, 0.740 mmol) と (R)-フェニルアラニノール (227 mg, 1.50 mmol) から標記化合物のフリー体 (化合物 10 a) (113 mg, 52%) を得た。

【0064】

化合物 10 a (113 mg, 0.299 mmol) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して標記化合物 (112 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (1H, s), 7.36 (5H, m), 4.95 (1H, m), 4.82 (1H, m), 4.18 (1H, dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.20-3.00 (2H, m), 2.25-2.15 (2H, m), 2.10-1.90 (2H, m), 1.90-1.50 (6H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

EIMS m/z : 378 ($M + H$) $^+$.

参考例 1 : 4-メチルチオ-6-フェニル-1-プロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (化合物 A)

工程 1

フェナシルプロミド (9.50 g, 50.0 mmol) と 6-アミノ-1-プロピル-2,4(1H, 3H

)-ピリミジンジオン (8.45 g, 50.0 mmol) の混合物を酢酸 (50 mL) 中で 95° C で 5 時間攪拌した。反応液を空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を水 (200 mL) に注ぎ、生成した沈殿を濾別した。沈殿をエタノールで洗浄し、濾液と洗液をあわせて、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1-20/1) で精製し、6-フェニル-1-プロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (化合物B) (1.80 g, 13%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (1H, br s), 10.84 (1H, br s), 7.71 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.44-7.38 (2H, m), 7.25 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.75 (1H, s), 3.96 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.73-1.59 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

工程 2

工程 1 で得られた化合物B (1.50 g, 5.58 mmol) をピリジン (15 mL) に懸濁し、五硫化リン (2.48 g, 11.2 mmol) を添加して 2 時間加熱還流した。反応液を空冷後、氷水に注ぎ、生成した沈殿を濾取して水で洗浄した。続いて 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、洗液に 4 mol/L 塩酸を加えて pH 3 に調節した。生成した沈殿を濾取し、乾燥して 3,4-ジヒドロ-6-フェニル-1-プロピル-4-チオキソ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (化合物C) (1.32 g, 83%) を得た。

【0065】

化合物C (1.28 g, 4.50 mmol) を 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) とエタノール (7 mL) の混合溶媒に溶解し、ヨウ化メチル (0.311 mL, 5.00 mmol) を添加して室温で 1 時間攪拌した。エタノールを減圧留去して得られた残渣に 4 mol/L 塩酸を加えて pH 3 に調節し、生成した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物 (1.20 g, 89%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (1H, br s), 7.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.46-7.36 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.72 (1H, s), 4.01 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.45 (3H, s), 1.69-1.60 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

参考例 2 : 4-メチルチオ-6-フェニル-1-プロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン (化合物D)

濃硝酸 (75 mL) と濃硫酸 (75 mL) の混合溶媒を氷-食塩水で冷却して、内温を 5° C 以下に保ちながら、ジャーナル・オブ・ケミストリー・ソサエティー (J. Chem. Soc.)、1959年、1169頁に記載の方法で得られる 6-メチル-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (14.9 g, 89.0 mmol) を加えて同温度で 1 時間攪拌した。反応液を氷水 (375 mL) に注ぎ、生成した沈殿を濾取して水で洗浄し、乾燥して 5-ニトロ-6-メチル-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物E) (14.3 g, 75%) を得た。

【0066】

化合物E (12.8 g, 60.0 mmol) とベンズアルデヒド (6.37 g, 60.0 mmol) の混合物をエタノール (300mL) に懸濁し、ピペリジン (6.00 mL, 60.0 mmol) を添加して 5 時間加熱還流した。反応液を空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールより結晶化することによって、5-ニトロ-1-プロピル-6-スチリル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物F) (13.9 g, 77%) を得た

化合物F (13.5 g, 45.0 mmol) をギ酸 (450 mL) に懸濁し、亜ジチオン酸ナトリウム (39.2 g, 225 mmol) を添加して 1 晩加熱還流した。反応液を空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に温水を加え、生成した沈殿を濾取し、乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/1-50/3) で精製して、6-フェニル-1-プロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (化合物G) (4.56 g, 38%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (1H, br s), 10.85 (1H, br s), 7.90 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.44-7.39 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.73 (1H, s), 3.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.71-1.62 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

化合物G (1.28 g, 4.76 mmol) を出発原料とし、参考例 1 工程 2 と同様にして標記化合物 (1.11 g, 78%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (1H, br s), 8.02 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.53-7.47 (3H, m), 7.03 (1H, s), 3.96 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (3H, s)

, 1.73-1.70 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

参考例 3 : 4-クロロ-2-フェニル-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン (化合物H)

ヘテロサイクルズ (Heterocycles)、1990年、31巻、1641頁に記載の方法で得られる6-クロロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (11.4 g, 78.0 mmol) をジメチルスルホキシド (78 mL) に溶解し、炭酸カリウム (5.25 g, 39.0 mmol) とヨウ化プロピル (11.4 mL, 117 mmol) を加えて、60° Cで1時間攪拌した。同温度で反応液に4%水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL) を加えて室温まで空冷後、トルエン (50 mL×2) で洗浄した。塩酸を加えてpH 3に調整して生成した沈殿を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、6-クロロ-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物I) (6.81 g, 46%) を得た。

【0067】

化合物I (5.65 g, 30.0 mmol) をエタノール (30 mL) に懸濁させ、フェニルヒドラジン (5.91 mL, 60.0 mmol) を加えて、2時間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残渣に水を加えて生成した沈殿を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、6-フェニルヒドラジノ-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物J) (4.37 g, 56%) を得た。

【0068】

N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) にオキシ塩化リン (1.68 mL, 18.0 mmol) を氷冷下で加えて、室温で10分間攪拌した溶液に、化合物J (3.90 g, 15.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を加えて30分間加熱還流した。反応液を氷水 (100 mL) に注いで生成した沈殿を濾取し、水で洗浄した。乾燥させて得られた茶色固体 (4.88 g) をエタノールで洗浄して、2-フェニル-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン (化合物K) (2.94 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.57-7.50 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.91 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.78-1.67 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

化合物K (1.50 g, 5.56 mmol) をオキシ塩化リン (20 mL) に加え、N,N-ジイ

ソプロピルエチルアミン (2滴) を添加して6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に加えてクロロホルム (100 mL×3) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から溶媒を減圧留去して標記化合物 (500 mg, 31%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.58-7.52 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.16 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.96-1.85 (2H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz).

参考例 4 : 4-メチルチオ-2-フェニル-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン (化合物L)

参考例 3 で得られた化合物K (7.00 g, 27.0 mmol) を出発原料とし、参考例 1 工程 2 と同様にして標記化合物 (850 mg, 11%) を得た。

参考例 5 : 2-シクロペンチル-4-メチルチオ-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-オン (化合物M)

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、1981年、第46巻、5413頁に記載の方法で得られるシクロペンチリデンカルバジン酸tert-ブチル (39.6 g, 0.200 mol) をテトラヒドロフラン (150 mL) とメタノール (200 mL) の混合溶媒に溶解し、シアノ水素化ほう素ナトリウム (15.7 g, 0.250 mol) を加えて1時間室温で攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にジエチルエーテル (500 mL) を加えて、氷冷下0.5 mol/L塩酸 (450 mL) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。ジエチルエーテル層を分離し、水層に炭酸カリウムを加えてpH 8に調節して酢酸エチル (200 mL×3) で抽出した。ジエチルエーテル層と酢酸エチル層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過して得られた濾液を濃縮して3-シクロペンチルカルバジン酸 tert-ブチル (化合物N) (37.6 g, 100%) を得た。

【0069】

化合物N (20.0 g, 0.100 mol) と (エトキシメチレン) シアノ酢酸エチル (16.9 g, 0.1 mmol) の混合物をエタノール (100 mL) に加え、1晩加熱還流した。室温まで空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に8 mol/L 塩化水素/エタノール (100 mL) を加えて1時間加熱還流した。室温まで空冷後、反応液を濾過して濾液を濃縮して得られた残渣に、10%塩酸を溶解するまで加えて10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液でpH 8に調整してクロロホルム (100 mL×3) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1-3/1) で精製して3-アミノ-1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (化合物O) (6.69 g, 30%) を得た。

【0070】

化合物O (3.35 g, 15.0 mmol) とジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキン・トランス I (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1)、1995年、2783頁に記載の方法で得られる4-メトキシベンジルイソシアネート (4.89 g, 30.0 mmol) の混合物をトルエン (30 mL) に加え、トリエチルアミン (0.695 mL, 5.00 mmol) を添加後2晩加熱還流した。反応液を空冷して溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=1/1) で精製して、1-シクロペンチル-3-(4-メトキシベンジルウレイド)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (化合物P) (5.79 g, 100%) を得た。

エタノール (60 mL) にナトリウム (460 mg, 20.0 mmol) を溶解し、化合物P (5.79 g, 15.0 mmol) のエタノール溶液 (20 mL) を添加して1時間加熱還流した。反応液を空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を溶解するまで加えて4 mol/L塩酸でpH 3に調節した。生成した沈殿を濾取して水で洗浄後、乾燥して2-シクロペンチル-5-(4-メトキシベンジル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン (化合物Q) (5.10 g, 100%) を得た。

【0071】

化合物Q (5.10 g, 15.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (60 mL) に炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol) を添加して室温で1時間攪拌した。ヨウ化プロピル (2.19 mL, 22.0 mmol) を添加して室温でさらに3.5時間攪拌後、溶媒を

減圧留去した。得られた残渣に水 (100 mL) を加え、4 mol/L塩酸で中和してクロロホルム (100 mL×3) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して2-シクロペンチル-5-(4-メトキシベンジル)-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン (化合物R) (4.96 g, 86%) を得た。

【0072】

化合物R (4.62 g, 12.0 mmol) をアセトニトリル (50 mL) と水 (5 mL) の混合溶媒に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (13.2 g, 24.0 mmol) を添加して2時間加熱還流した。反応液を空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にクロロホルム (100 mL) とメタノール (5 mL) を加え、フロリジル濾過 (クロロホルム/メタノール=20/1) によって無機塩を除去した。濾液と洗液をあわせて濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム~クロロホルム/メタノール=25/1) で精製して、2-シクロペンチル-7-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン (化合物S) (2.67 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 4.71 (1H, m), 3.80 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.10–1.95 (2H, m), 1.95–1.80 (2H, m), 1.75–1.70 (2H, m), 1.70–1.50 (4H, m), 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

化合物S (2.62 g, 10.0 mmol) を出発原料とし、参考例1工程2と同様にして標記化合物 (2.18 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (1H, s), 4.63 (1H, m), 4.06 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.66 (3H, s), 2.25–2.15 (2H, m), 2.15–2.00 (2H, m), 2.00–1.70 (6H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

参考例6: 7-メチルチオ-2-フェニル-4-プロピル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5(4H)-オン (化合物T)

参考例2で得られた化合物E (2.34 g, 10.9 mmol) をクロロホルム (50 mL) に懸濁し、臭素 (0.618 mL, 12 mL) のクロロホルム溶液 (5 mL) を添加して60

°Cで30分間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をジエチルエーテルでリスラリーして6-ブロモメチル-5-ニトロ-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物U) (2.50 g, 78%) を得た。

【0073】

化合物U (2.34 g, 8.00 mmol) を酢酸エチル (40 mL) に懸濁し、アニリン (0.729 mL, 16.0 mmol) を添加して2晩加熱還流した。反応液を空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム～クロロホルム/メタノール=25/1) で精製した。酢酸エチルでリスラリーして2-フェニル-4-プロピル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7(4H,6H)-ジオン 1-オキシド (化合物V) (740 mg, 32%) を得た。

【0074】

化合物V (740 mg, 2.59 mmol) をエタノール (10 mL) に懸濁し、10%パラジウム-炭素 (100 mg) を添加して水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。反応液を濾過して残渣をメタノールで洗浄し、濾液と洗液をあわせて濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム～クロロホルム/メタノール=50/1) で精製して2-フェニル-4-プロピル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7(4H,6H)-ジオン (化合物W) (180 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61-7.59 (2H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.77 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.76-1.62 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

化合物W (162 mg, 0.600 mmol) を出発原料とし、参考例1工程2と同様にし、て標記化合物 (90.0 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.59 (3H, s), 1.75-1.67 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

参考例7: 2-シクロペンチル-7-メチルチオ-4-プロピル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5(4H)-オン (化合物X)

参考例2で得られた化合物E (8.52 g, 40.0 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミ

ド (160 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (2.00 g, 50.0 mmol) を添加して室温で1時間攪拌した。反応液を0° Cに冷却して4-メトキシベンジルクロリド (5.97 mmol, 44.0 mmol) をゆっくりと滴下して室温でさらに1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 (400 mL) を加え、4 mol/L塩酸で中和してクロロホルム (200 mL×2) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1) で精製して3-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロ-6-メチル-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物Y) (9.63 g, 72%) を得た。

【0075】

化合物Y (9.58 g, 28.8 mmol) をテトラヒドロフラン (120 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (1.44 g, 36.0 mmol) を添加して室温で30分間攪拌した。反応液を0° Cに冷却して臭素 (1.63 mL, 31.6 mmol) をゆっくりと滴下し、室温でさらに1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) に加え、4 mol/L塩酸で中和してクロロホルム (200 mL×2) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から溶媒を減圧留去して6-ブロモメチル-3-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロ-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物Z) (7.72 g, 65%) を得た。

【0076】

化合物Z (7.64 g, 18.5 mmol) を酢酸エチル (180 mL) に溶解し、0° Cでシクロペンチルアミン (4.03 mL, 40.8 mmol) を添加して室温で1晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して6-(シクロペンチルアミノ)メチル-3-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロ-1-プロピル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン (化合物AA) (3.60 g, 47%) を得た。

【0077】

化合物AA (3.60 g, 8.65 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解して1晩加熱還流した。反応液を室温まで空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム〜クロロホルム/酢酸エチル=5/1) で精製して2-シクロペンチル-6-(4-メトキシベンジル)-4-プロピル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7(4H,6H)-ジオン 1-オキシド (化合物BB) (2.27 g, 66%) を得た。

【0078】

化合物BB (2.27 g, 5.70 mmol) をエタノールに溶解し、10%パラジウム-炭素 (200 mg) を添加して水素気流下、室温で6時間攪拌した。反応液を濾過して残渣をメタノールで洗浄し、濾液と洗液をあわせて濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して2-シクロペンチル-6-(4-メトキシベンジル)-4-プロピル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7(4H,6H)-ジオン (化合物CC) (2.12 g, 98%) を得た。

【0079】

化合物CC (2.12 g, 5.50 mmol) をアセトニトリル (27 mL) と水 (3 mL) の混合溶媒に溶解し、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (3.29 g, 6.00 mmol) を添加して2.5時間加熱還流した。硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (3.29 g, 6.00 mmol) を再度加えて30分間加熱還流した。反応液を空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にクロロホルム (100 mL) とメタノール (5 mL) を加えた。セライト濾過して残渣をクロロホルム/メタノール (20/1) で洗浄後、濾液と洗液をあわせて濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム〜クロロホルム/メタノール=50/1) で精製して2-シクロペンチル-4-プロピル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7(4H,6H)-ジオン (化合物DD) (820 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 4.79 (1H, m), 3.68 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.16-2.07 (2H, m), 1.99-1.89 (2H, m), 1.80-1.77 (2H, m), 1.71-1.57 (4H, m), 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

化合物DD (820 mg, 3.13 mmol) を出発原料とし、参考例1工程2と同様にし、て標記化合物 (508 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (1H, s), 4.80 (1H, m), 3.87 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.67 (3H, s), 2.35-2.15 (2H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 2.00-1.85

(2H, m), 1.85-1.65 (4H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz).

試験例 1：培養 β 細胞におけるインスリン分泌促進活性

宮崎らによって報告された（エンドクリノロジー、1990年、127巻、126-131頁）株化された膵 β 細胞 MIN6 細胞は、インスリン含量およびグルコース刺激によるインスリン分泌量が生体内の膵 β 細胞に近く、グルコース濃度に応答してインスリン分泌が上昇する点において生体内の膵 β 細胞の性質をよく保存している（上記文献およびダイアベトロジア、1993年、36巻、1139-1145頁）。また、MIN6 細胞では、糖尿病治療薬として用いられているスルホニルウレア剤、例えばグリベンクラミドに応答して、インスリン分泌が促進される（セルラー・シグナリング、1993年、5巻、777-786頁）。

【0080】

上記 MIN6 細胞の培養、および MIN6 細胞を用いたインスリン分泌試験は、ダイアベトロジア、1993年、36巻、1139-1145頁に記載されている方法に従って行った。14.5 mmol/L グルコース存在下において、化合物がインスリン分泌活性に与える影響は以下のようにして集めた細胞培養上清中のインスリン量を測定することにより求めた。24 ウェルプレートで培養した MIN6 細胞を、2 mmol/L グルコースを含む緩衝液 A [119 mmol/L 塩化ナトリウム, 4.74 mmol/L 塩化カリウム, 2.54 mmol/L 塩化カルシウム, 1.19 mmol/L 硫酸マグネシウム, 1.19 mmol/L リン酸二水素カリウム, 10 mmol/L 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、0.1% 牛血清アルブミン pH7.3] 1 mL を用いて 2 回洗浄した後、1 mL の 2 mmol/L グルコースを含む緩衝液 A 中、37℃ で 45 分間孵置した。孵置後、培養上清を、各種濃度の試験化合物および 2 mmol/L グルコースを含む緩衝液 A (0.9 mL) と交換し、さらに、37℃ で 15 分間孵置した。これに 127 mmol/L のグルコースを含む緩衝液 A (0.1 mL) を加えることにより、MIN6 細胞をグルコース刺激した（最終グルコース濃度：14.5 mmol/L）。刺激後、さらに 37℃ で 45 分間孵置し、培養上清を集めた。

【0081】

培養上清中に分泌された抗体反応性のインスリンは 1% 牛血清アルブミン、0.1

%Tween20、0.12% エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 2ナトリウム塩、0.1%アジ化ナトリウムを含むりん酸緩衝液で希釈した後、酵素免疫測定法、もしくは放射線免疫測定法により定量した。インスリン値はヒトインスリン量 (ng/mL) として示した。結果は、3-4例の平均値 (avg) およびスタンダードエラー値 (se) で示した。

【0082】

結果を第2表に示す。

【0083】**【表2】****第2表**

化合物番号	薬物濃度 (μ mol/L)	インスリン分泌量 (ng/mL)	
		ave	se
なし	-	148.4	4.8
1	1.0	204.3	6.1
2	1.0	187.1	2.6
3	1.0	213.2	9.1
4	1.0	212.1	1.9
5	1.0	190.9	3.0
6	1.0	172.5	3.7
7	1.0	224.8	11.6
8	1.0	183.9	8.3
9	1.0	174.3	0.7
10	1.0	184.7	1.6

【0084】

第2表により本発明の縮合ピリミジン誘導体は、顕著なインスリン分泌促進活性を有することがわかる。

【0085】**【発明の効果】**

本発明により、インスリン分泌促進作用を有する縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

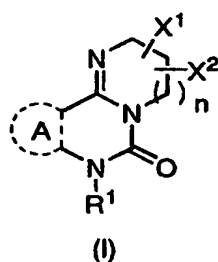
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、インスリン分泌促進作用を有する縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

【解決手段】 本発明は、式 (I)

【化 1 5】



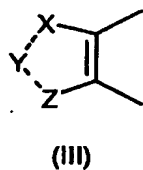
{式中、 R^1 は水素原子、低級アルキルなどを表し、 n は0～3の整数を表し、 X^1 および X^2 は、同一または異なって、水素原子、低級アルキルなどを表し、式 (II)

【化 1 6】



は、式 (III)

【化 1 7】



[式中、 $X \cdots Y \cdots Z$ は、 $R^2C=CR^3-NR^4$ (式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素原子、低級アルキルなどを表す) などを表す] などを表す} で表される縮合ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 2 1 2 8 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 0 2 9]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社